

Ácido linoléico conjugado e perda de peso

Conjugated linoleic acid and weight loss

Denise Machado MOURÃO¹

Josefina Bressan Resende MONTEIRO²

Neuza Maria Brunoro COSTA²

Paulo César STRINGHETA¹

Valéria Paula Rodrigues MINIM¹

Cristina Maria Ganns Chaves DIAS³

RESUMO

O tratamento e a prevenção da obesidade têm sido considerados uma enorme batalha para os profissionais da área de saúde. As indústrias de alimentos e de fármacos, por sua vez, têm oferecido cada vez mais uma vasta gama de novos produtos que preconizam a perda de peso. O ácido linoléico conjugado, encontrado em maiores concentrações na gordura de animais ruminantes, parece apresentar efeitos favoráveis quanto à manutenção do peso corporal. Esta revisão apresenta uma análise crítica dos dados disponíveis na literatura, que relacionam o ácido linoléico conjugado com o metabolismo energético e a composição corporal. Os estudos realizados com humanos ainda não são conclusivos, embora alguns apontem um possível aumento da lipólise e/ou redução da lipogênese, que reflete em alterações apenas na composição corporal, especialmente no tecido adiposo abdominal, mas não na perda de peso. Entretanto, as altas doses usadas nesses estudos podem implicar efeitos colaterais indesejáveis. Portanto, mais estudos são necessários para uma indicação desse ácido graxo como um agente para a melhora da composição corporal e/ou como um agente anti-obesidade.

Termos de indexação: ácido linoléico, composição corporal, obesidade, perda de peso.

ABSTRACT

The prevention and the treatment of obesity have proved to be enormous challenges for health professionals. On their turn, the food and the pharmaceutical industries have been offering an increasingly vast array of new products which are said to promote weight loss. The conjugated linoleic acid, found in greater concentrations in the fat of ruminant mammals, seems to present favorable effects on body weight maintenance. This work reviewed the available data in the literature that related conjugated linoleic acid to energy expenditure and

¹ Departamento de Ciência e Tecnologia de Alimentos, Universidade Federal de Viçosa. Av. P.H. Holsfs, s/n, 36570-000, Viçosa, MG, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: D.M. MOURÃO. E-mails: <dmourao@rocketmail.com>; <denisemm@vicos.ufv.br>.

² Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa. Viçosa, MG, Brasil.

³ Departamento de Biologia Animal, Universidade Federal de Viçosa. Viçosa, MG, Brasil.

body composition, with the objective of better understanding its real or possible actions in the body, in particular, whether it does or does not promote weight loss. The studies on humans are not conclusive yet, although some of them have suggested an increase of lipolysis, and/or decrease of lipogenesis, which are reflected only on body composition changes, especially on the abdominal adipose tissue, but not on body weight loss. Furthermore, the high doses of conjugated linoleic acid used in these studies may produce undesirable collateral effects. Thus, more studies are necessary before this fat acid can be recommended as an agent to improve body composition and/or as an anti-obesity agent.

Indexing terms: *linoleic acid, body composition, obesity, weight loss.*

INTRODUÇÃO

Muito tem sido falado sobre alimentos funcionais e seus efeitos benéficos para a saúde humana¹, de forma a incentivar fortemente o uso de produtos e/ou alimentos que contenham propriedades com alegação funcional. Entretanto, muitas pesquisas ainda não são conclusivas em muitos pontos, especialmente quanto aos reais efeitos "protetores" preconizados, quanto às doses indicadas para que esses efeitos possam ser alcançados, e quanto aos possíveis efeitos adversos provenientes do uso prolongado desses produtos.

O Comitê de Alimentos e Nutrição dos EUA² definiu alimentos funcionais como "qualquer alimento ou ingrediente que possa proporcionar um benefício à saúde além dos nutrientes tradicionais que ele contém". Ainda segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a alegação de propriedade funcional é relativa ao papel metabólico ou fisiológico que o nutriente ou não nutriente tem no crescimento, desenvolvimento, maturação e outras funções normais do organismo humano³.

O crescente aumento da prevalência de pessoas com sobrepeso tem preocupado os órgãos federais em todo o mundo, pois a obesidade já é considerada um problema de saúde pública mundial⁴. Assim, as novas gerações, cada vez mais preocupadas com a saúde, têm feito dos alimentos funcionais o carro mestre da indústria alimentícia¹. A demanda de produtos para perda de peso é um potente estímulo para essa indústria. Em 1999, os consumidores americanos gastaram mais de 35 bilhões de dólares em produtos que preconizavam eficiência para perda de peso. Entretanto, em 2002, a Comissão Federal de

Comércio dos Estados Unidos verificou que 55% de uma amostra de 300 produtos com rótulos relacionados à perda de peso eram falsos ou não apresentavam evidências científicas com relação a sua eficiência⁵. Assim, é necessário que mais pesquisas sejam feitas para comprovar a eficiência desses produtos de forma a garantir ao consumidor que seu uso realmente seja eficaz no combate à obesidade.

O ácido linoléico conjugado (CLA), que representa um conjunto de isômeros do ácido linoléico (18:2 n-6), tem sido considerado um potente agente anti-obesidade, pelas suas possíveis propriedades moduladoras no metabolismo lipídico. Entretanto, seu efeito quanto à perda de peso ainda é controverso.

Este trabalho teve como objetivo fazer uma análise crítica sobre os dados disponíveis na literatura que relacionam o CLA com o metabolismo energético, a fim de delinear as deficiências existentes nos estudos e esclarecer suas reais e/ou possíveis ações na composição corporal.

Considerações gerais sobre o ácido linoléico conjugado

O CLA se refere a uma mistura de isômeros do ácido linoléico (18:2 n-6) em que as duplas ligações são conjugadas em vez de existirem na configuração interrompida metilênica típica. É produzido no rúmen de animais pelo processo de fermentação, envolvendo a bactéria *Butyrovibrio fibrisolvens*, ou pela síntese via $\alpha 9$ -dessaturase do ácido 11-*trans* octadecanóico. Nove isômeros diferentes do CLA foram relatados como de ocorrência natural nos alimentos, sendo que o

9-cis, *11-trans* é o de maior ocorrência e é incorporado à membrana plasmática. Já o isômero *10-trans*, *12-cis* não é incorporado às membranas, parecendo estar mais relacionado ao metabolismo energético⁶.

O CLA é encontrado em maiores concentrações na gordura de ruminantes, como, por exemplo, carne de gado, laticínios, entre outros. Em produtos lácteos, a concentração de CLA varia de 2,9 a 8,92mg CLA/g de gordura, sendo que o isômero *9-cis*, *11-trans* contribui com cerca de 73% a 93% do total de isômeros do CLA nesses produtos. A gordura da carne de gado contém cerca de 3,1 a 8,5mg de CLA/g de gordura, com os isômeros *9-cis*, *11-trans* contribuindo com cerca de 57% a 85% do CLA total⁶.

CLA E COMPOSIÇÃO CORPORAL

Experimentos com animais

Vários modelos experimentais têm demonstrado que animais alimentados com CLA reduzem a gordura corporal. Evidências também sugerem que os diferentes isômeros do CLA possam apresentar efeitos variados na perda de peso e composição corporal em animais. O primeiro estudo a investigar tais efeitos foi o de Park et al.⁷, no qual camundongos suplementados com 0,5% de CLA (com predominância dos isômeros *9-cis*, *11-trans* e *10-trans*, *12-cis*, 1:1) exibiram diminuição de 60% da gordura corporal e aumento de 14% na massa magra, quando comparados com os controles. Verificou-se, ainda, nesse trabalho, redução na atividade da lipase lipoprotéica (LPL) em cultura de adipócitos 3T3-L1, também tratados com 0,0029% de CLA, e maior liberação de ácidos graxos (AG), possivelmente pela redução da deposição de lipídios e aumento da lipólise.

Em outro estudo, camundongos AKR/J (com forte suscetibilidade à obesidade) foram alimentados com dieta rica em lipídios com ou

sem CLA a 1% (também com predominância dos isômeros *9-cis*, *11-trans* e *10-trans*, *12-cis*), por cinco semanas. Verificou-se uma redução de 50% no peso do tecido adiposo dos animais alimentados com CLA, quando comparados aos controles. Entretanto, o peso corporal final foi semelhante, sugerindo tanto aumento da massa magra, quanto redução do tecido adiposo nos animais suplementados com CLA⁸.

Diferentes doses de CLA (0,00%, 0,25%; 0,50%; 0,75%; e 1,00%) foram testadas em camundongos por doze semanas. Verificou-se redução de tecido adiposo dos animais tratados com doses acima de 0,50% e aumento da massa magra no grupo tratado com 1,00% de CLA⁹.

Outros experimentos com camundongos de variedades genéticas específicas mostraram mudanças similares e positivas na composição corporal após tratamento com doses de 0,5% a 1,0% de CLA^{7,10,11}.

A redução de tecido adiposo subsequente à alimentação com CLA em camundongos tem sido verificada em dietas com diferentes níveis de lipídios, 45,0%^{8,9,12} e 15,0%¹² das calorias totais. Enquanto alguns trabalhos verificaram não haver mudança na quantidade total da dieta consumida por camundongos alimentados com CLA^{8,9}, outros verificaram uma redução significativa no total de calorias consumidas após a utilização do mesmo¹⁰.

O CLA parece não produzir resultados idênticos em todos os modelos animais. Ratos suplementados com 0,5% de CLA apresentaram redução modesta (15,0% a 25,0%), porém mais rápida (sete dias), do tecido adiposo¹³, ao passo que em camundongos essa redução pareceu ser maior (50,0% a 80,0%) porém mais lenta^{13,14}. Ainda não é claro por que ratos são menos responsivos do que camundongos aos efeitos do CLA no tecido adiposo. Entretanto, postula-se que o decréscimo no tecido adiposo de animais tratados com CLA seja devido à redução no tamanho das células, e não no número^{7,10,15}. De qualquer forma, já se sabe que dentre os diferentes isômeros do CLA, o *10-trans*, *12-cis* é o que tem maior influência sobre as mudanças na composição corporal em animais¹⁵.

Estudos com humanos

Comparados à quantidade de estudos conduzidos em modelos animais que investigaram mudanças na composição corporal, trabalhos em humanos ainda são limitados e discordantes. Porém, algumas evidências sugerem que a suplementação de CLA talvez possa gerar mudanças favoráveis na composição corporal de algumas pessoas¹⁴.

Em um estudo randomizado e duplo-cego, 80 indivíduos obesos participaram de um programa para perda de peso, com dieta hipocalórica contendo ou não CLA (2,7g/dia) e exercício físico, por seis meses. Não houve diferença na perda de peso e tecido adiposo entre os grupos, apesar de ter sido detectada uma tendência de maior ganho de massa magra e perda de tecido adiposo em alguns indivíduos no grupo tratado com CLA¹⁶. Entretanto, por estarem os indivíduos utilizando dieta hipocalórica e fazendo atividade física, torna-se difícil a interpretação dos resultados, já que tanto a dieta quanto a atividade física interferem no metabolismo energético e na composição corporal.

Zambell et al.¹⁷ não verificaram mudanças na composição corporal, gasto energético, quociente respiratório e taxa de oxidação de lipídios em mulheres obesas (n=10), com gordura corporal total de $31 \pm 1,5\%$ que receberam 3g de CLA, mistura dos vários isômeros, por 64 dias.

No estudo de Blankson et al.¹⁸, também randomizado e duplo-cego, 60 voluntários com sobrepeso ou obesidade (IMC entre 25 e 35kg/m^2) receberam uma dieta com 9g/dia de óleo de oliva (grupo placebo), ou uma dieta com 1,7; 3,4; 5,1 ou 6,8g de CLA/dia, por doze semanas, sendo os isômeros predominantes o *9-cis*, *11-trans* e o *10-trans*, *12-cis*, 1:1. Verificou-se uma redução significativa no tecido adiposo dos indivíduos que receberam as doses de 3,4 (n=7) e 6,8 (n=10); e aumento da massa magra somente no grupo que recebeu 6,8g de CLA. Entretanto, como um treinamento físico foi realizado conjuntamente com o uso do CLA, e os níveis de

atividade diferiram entre os grupos, também não foi possível avaliar se o efeito da modificação na composição corporal foi devido ao uso do CLA, do exercício, ou da combinação dos dois fatores.

Todavia, em homens de meia idade (n=14) que apresentavam obesidade andróide, a suplementação de 4,2g de CLA/dia (*9-cis*, *11-trans* e o *10-trans*, *12-cis*) reduziu a gordura sagital abdominal após quatro semanas¹⁹. Porém, seria necessária a utilização de um método mais sensível, como a tomografia, que permite discriminar os diferentes tecidos, especialmente a gordura abdominal visceral da subcutânea, para melhor avaliação do resultado.

No estudo mais recente sobre o efeito do CLA na composição corporal, o metabolismo de 54 indivíduos obesos foi investigado em processo de novo ganho de peso. Os autores acreditavam que pelo fato de o CLA reduzir indiretamente a captação de AG pelos adipócitos, pela redução da atividade da LPL, assim como da dessaturase esteroil-CoA (SCD), o que na verdade pode ocorrer é um efeito bloqueador no ganho de tecido adiposo, e não a sua redução pelo aumento da lipólise, como se pensava até então. Assim, primeiramente, os indivíduos (n=54) foram submetidos a uma dieta restrita em caloria ($\pm 900 \text{kcal}$) por três semanas, para que houvesse perda de peso significativa. Posteriormente, foram submetidos à suplementação com CLA (1,8 ou 3,6g/dia) *9-cis*, *11-trans* e o *10-trans*, *12-cis* predominantemente, por treze semanas, verificando-se então diminuição na recuperação da gordura corporal pelo aumento da massa magra, e conseqüentemente aumento no gasto energético de repouso²⁰.

A Tabela 1 resume os principais trabalhos com humanos que relacionam a composição corporal e efeitos do CLA.

Possíveis mecanismos de ação do CLA relacionados à composição corporal

Dentre as várias possibilidades de mecanismos de ação do CLA, Park et al.⁷

verificaram um aumento na atividade da lipase hormônio-sensível, e conseqüentemente da lipólise em adipócitos, acompanhado por uma maior oxidação de AG tanto no músculo esquelético quanto no tecido adiposo, pelo aumento também da atividade da carnitina palmitoil-transferase (CPT).

Os efeitos do CLA *in vitro*, de aumentar a lipólise e reduzir a atividade da LPL^{7,21}, foram posteriormente confirmados também em camundongos^{6,12,15,21}, estando em concordância com aumento no gasto energético e oxidação de lipídios em animais. Essa ainda é a teoria predominante quanto aos possíveis mecanismos de ação do CLA sobre a composição corporal.

Outras teorias também têm sido propostas. Segundo Bjorntorp²², os adipócitos da gordura abdominal visceral de homens obesos parecem ter maior habilidade de mobilização do que os adipócitos da gordura subcutânea, em resposta às catecolaminas. Assim, uma hipótese das ações do CLA na composição corporal seria a indução da lipólise pelas catecolaminas, como demonstrado por Park et al.⁷ *in vitro*, o que poderia causar redução seletiva de gordura visceral, e indiretamente da gordura abdominal sagital, como verificado por Riserus et al.¹⁹. Essa teoria também poderia, em parte, explicar um efeito diferenciado do CLA, sendo mais pronunciado em homens

obesos (predominância de obesidade andróide) do que em mulheres obesas (preferencialmente obesidade ginóide).

Tem sido postulado ainda que a inibição do crescimento de células epiteliais de mamíferos pelo CLA está associada à apoptose (morte celular programada)²³, e à redução do número de células em culturas de pré-adipócitos^{24,25}. Foi também verificado aumento de cerca de quatro vezes na incidência de apoptose na gordura retroperitoneal em camundongos tratados com 2% de CLA após cinco ou catorze dias²⁶.

O possível efeito termogênico do CLA tem sido relacionado à indução na expressão gênica de proteínas desacopladoras (UCPs), verificada no tecido adiposo marrom de ratos diabéticos (ZDF)^{27,28}. Entretanto, ao contrário do observado em ratos, esse efeito é pouco expressivo em humanos²⁹.

Adicionalmente, algumas evidências mostraram que vários isômeros do CLA têm afinidade de ligação aos receptores de ativação e proliferação peroxissomal (PPARs), fatores de transcrição que controlam a betaoxidação, as vias de transporte dos AGs, e diferenciação de adipócitos³⁰. Tal afinidade parece ocorrer especialmente com o PPAR α ³¹, que está envolvido diretamente com a manutenção da homeostase lipídica, e possivelmente, também com o PPAR γ ³²,

Tabela 1. Efeitos do CLA encontrados em estudos com humanos relacionados à composição corporal.

Mudanças na composição corporal				Participantes			Dose CLA (g/dia)	Duração (meses)	Referências
IMC (kg/m ²)	GCT (%)	SAD (cm)	MLG (%)	n	sexo	IMC			
ns	ns	NM	ns	80	-	>30	2,7	6	(16)
ns	↓ ?	NM	↑ ?	47	M e F	28-30	1,7 – 6,8	3	(18)
ns	ns	NM	ns	17	F	23	3	2	(17)
ns	ns	↓ 2%	ns	24	M	32	4,2	1	(19)
ns	ns	NM	↑ 4,6 – 6,2%	54	M e F	27	1,8 – 3,6	3	(20)
ns	ns	ns	ns	57	M	>30	3,4	3	(34)
ns	ns	ns	ns	22	M e F	23	0,7 e 1,4	2	(35)
ns	↓ 3,8%	ns	ns	50	M e F	25	4,2	3	(37)

IMC= índice de massa corporal (média); GCT= porcentagem de gordura corporal total; SAD= diâmetro abdominal sagital; MLG= porcentagem de massa livre de gordura; n= número de participantes que terminaram o estudo; ↓= redução estatisticamente significante; NM= não mensurado; ns= não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos; M= masculino; F= feminino; ?= resultado duvidoso, somente em alguns grupos (adaptado de Riserus et al.³⁴).

que induz a expressão gênica das isoformas das UCPs-2 tanto no músculo esquelético quanto no tecido adiposo marrom³³.

A Tabela 2 apresenta alguns mecanismos de ação do CLA propostos em estudos de cultura

de células ou em animais, relacionados à composição corporal. Os possíveis mecanismos de ação do CLA relacionados à composição corporal estão também apresentados nas Figuras 1 e 2.

Tabela 2. Mecanismos de ação do CLA propostos em estudos de cultura de células ou em animais, relacionados à composição corporal.

Efeitos	Tipo de estudo	Dose CLA (%)	Duração (dias)	Referências
↓ LPL	adipócitos 3T3-T1	0,0029	2	(7)
↑ CPT	(músculo esquelético) animais	0,5	32	(7)
	adipócitos 3T3-T1	0,0029	2	(15)
↓ SCD	células HepG2	0,0026	2	(36)

LPL= lipase lipoprotéica; SCD= esterol CoA dessaturase; CPT= carnitina palmitoil transferase; Hep G2= linhagem de células hepatocarcinogênicas humanas.

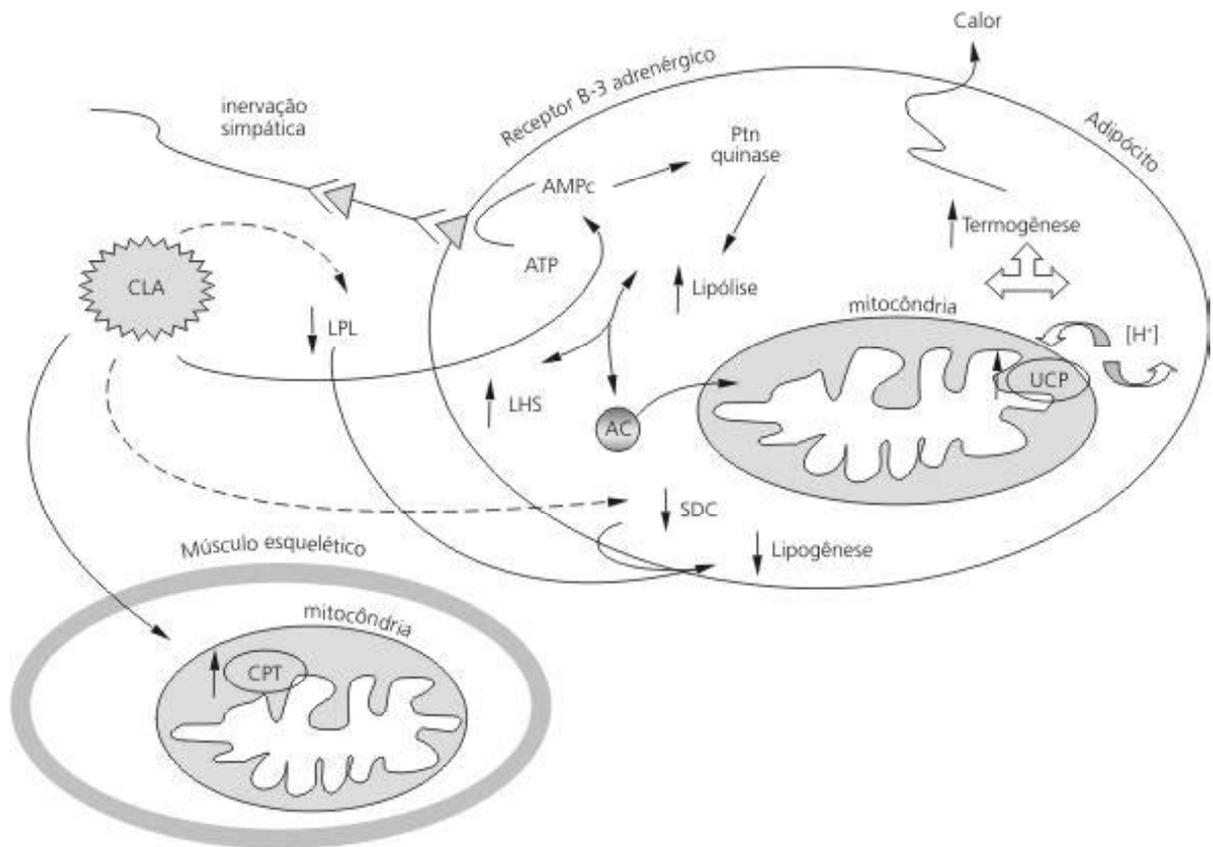


Figura 1. Possíveis mecanismos de ação do ácido linoléico conjugado (CLA) relacionados à composição corporal, em adipócitos e músculo esquelético.

LPL=lipase lipoprotéica; LHS=lipase hormônio sensível; SCD=esterol CoA dessaturase; CPT=carnitina palmitoil transferase; AMPc=adenosina monofosfato cíclico; ATP=adenosina trifosfato; AG=ácido graxo. — ativação, - - - - - inibição.

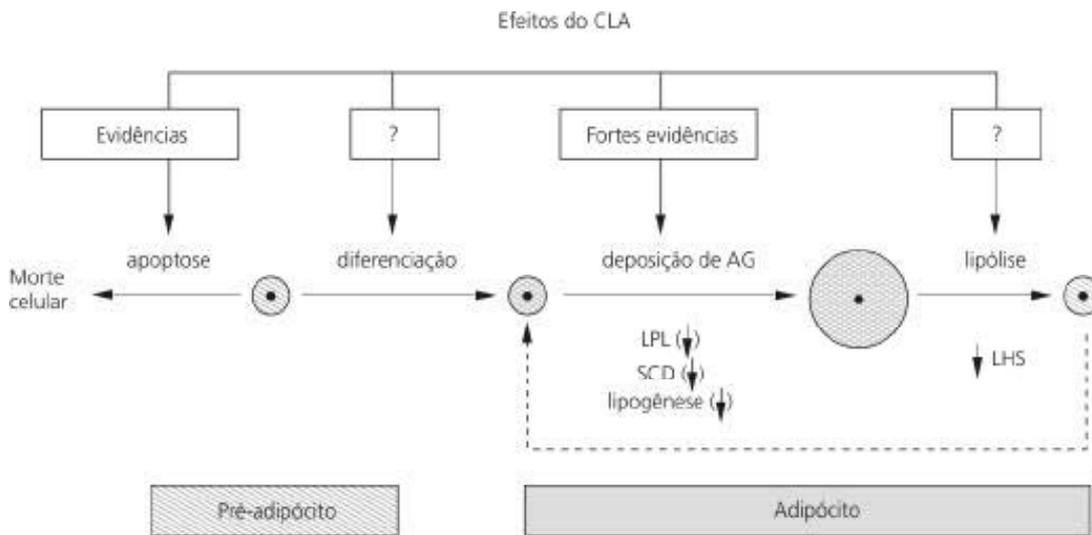


Figura 2. Modelo dos efeitos do isômero *10-trans, 12-cis* em adipócitos e pré-adipócitos. Em adipócitos, as evidências são sustentadas por resultados de vários trabalhos em várias espécies; já em pré-adipócitos os dados são de estudos com camundongos. LPL=Lipase lipoprotéica; SCD=esteroil CoA dessaturase (adaptado de Pariza et al.⁶).

Considerações sobre o uso do CLA e seus efeitos na composição corporal

Em animais, já foi demonstrado que o isômero *10-trans, 12-cis*, dentre os vários isômeros do CLA, é o que tem maior influência em modular ações relacionadas a mudanças na composição corporal¹⁵. Entretanto, em humanos, ainda é cedo para afirmar que exista um isômero com maior efeito específico, pois, na maioria dos estudos já conduzidos, utilizou-se uma mistura de isômeros¹⁷ ou os dois isômeros predominantes (*9-cis, 11-trans* e o *10-trans, 12-cis*) na mesma proporção¹⁸⁻²⁰.

Especialmente em camundongos, o CLA parece afetar substancialmente a composição corporal pela redução de tecido adiposo, porém de forma mais lenta do que em ratos^{13,14}.

Ainda não existem comprovações científicas de que a suplementação com CLA reduza o peso corporal ou o índice de massa corporal em humanos, porém algum efeito relacionado à redução do tecido adiposo parece ocorrer com doses acima de 3g de CLA por dia,

especialmente na região abdominal de homens obesos, e no tecido muscular esquelético¹⁹.

Existem alguns indícios de que indivíduos pós-obesos, em novo ganho de peso, sejam mais suscetíveis aos efeitos do CLA do que os de peso estável²⁰; assim como homens obesos em relação a mulheres obesas. Contudo, essas suposições ainda são inconsistentes devido à grande variabilidade nos delineamentos experimentais, especialmente quanto à dose, ao tipo de isômero(s) usado(s), e ao tempo de intervenção.

Também o uso de diferentes métodos para a avaliação da composição corporal pode contribuir negativamente para a comparação entre estudos. Entretanto, segundo Riserus et al.³⁴, a ausência de resultados positivos do CLA em reduzir tecido adiposo pode estar mais associada ao número reduzido de participantes em estudos com humanos do que a erros relacionados aos métodos de avaliação da composição corporal.

É importante ressaltar ainda que alguns efeitos indesejáveis relacionados ao uso do CLA foram encontrados tanto em estudos com

humanos quanto em animais, como aumento da resistência à insulina^{11,35}, aumento da glicose e insulina de jejum³⁵; elevação da peroxidação lipídica³⁴, redução da HDL-colesterol em indivíduos com síndrome metabólica (dislipidemia, hipertensão) tratados com o isômero *10-trans, 12-cis*³⁶.

CONCLUSÃO

Muitas dúvidas ainda permanecem com relação aos reais efeitos do CLA na modificação da composição corporal em humanos. Assim, faz-se necessário o desenvolvimento de mais pesquisas que, entre outras coisas, avaliem separadamente os efeitos dos dois principais isômeros do CLA em humanos, e também estudos incluindo medidas de atividade enzimática, como, por exemplo, carnitina palmitoiltransferase, lipase lipoprotéica e lipase hormônio sensível, a fim de esclarecer os reais mecanismos de ação do CLA, e para uma melhor avaliação da hipótese de aumento da lipólise e/ou redução da lipogênese. Assim será possível avaliar melhor os efeitos desses AGs no metabolismo energético em humanos, para que então possam ser usados com segurança e eficiência nas prescrições relacionadas à melhoria da composição corporal e como agente anti-obesidade.

REFERÊNCIAS

- Bell S, Goodrick G. A functional food product for the management of weight. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2002; 42(2):163-78.
- Institute of Medicine. National Academy of Science. Opportunities in the Nutrition and Food Sciences. Washington DC: Institute of Medicine; 1994.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes básicas para análise e comprovação de propriedades funcionais. In: Regulamento técnico. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 1999. Resolução n. 18.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization; 1998.
- Federal Trade Commission. [homepage on the internet]. Weight-loss advertising. An analysis of current trends: a federal trade commission staff report [updated, 2002 Sep 17]. Available from: URL: <http://www.ftc.gov>
- Pariza MW, Park Y, Cook ME. The biologically active isomers of conjugated linoleic acid. *Prog Lipid Res.* 2001; 40(4):283-98.
- Park Y, Albright KJ, Liu W, Storkson JM, Cook ME, Pariza MW. Effect of conjugated linoleic acid on body composition in mice. *Lipids.* 1997; 32(8): 853-8.
- West DB, Blohm FY, Truett AA, DeLany JP. Conjugated linoleic acid persistently increases total energy expenditure in AKR/J mice without increasing uncoupling protein gene expression. *J Nutr.* 2000; 130(10):2471-7.
- DeLany JP, Blohm F, Truett AA, Scimeca JA, West DB. Conjugated linoleic acid rapidly reduces body fat content in mice without affecting energy intake. *Am J Physiol.* 1999; 276(4 Pt 2):R1172-9.
- Park Y, Albright KJ, Storkson JM, Liu W, Cook ME, Pariza MW. Changes in body composition in mice during feeding and withdrawal of conjugated linoleic acid. *Lipids.* 1999; 34(3):243-8.
- Tsuboyama-Kasaoka N, Takahashi M, Tanemura K, Kim HJ, Tange T, Okuyama H, et al. Conjugated linoleic acid supplementation reduces adipose tissue by apoptosis and develops lipodystrophy in mice. *Diabetes.* 2000; 49(9):1534-42.
- West DB, Delany JP, Camet PM, Blohm F, Truett AA, Scimeca J. Effects of conjugated linoleic acid on body fat and energy metabolism in the mouse. *Am J Physiol.* 1998; 275(3 Pt 2):R667-72.
- Azain MJ, Hausman DB, Sisk MB, Flatt WP, Jewell DE. Dietary conjugated linoleic acid reduces rat adipose tissue cell size rather than cell number. *J Nutr.* 2000; 130(6):1548-54.
- Kelly GS. Conjugated linoleic acid: A review. *Altern Med Rev.* 2001; 6(4):367-82.
- Park Y, Storkson JM, Albright KJ, Liu W, Pariza MW. Evidence that the trans-10,cis-12 isomer of conjugated linoleic acid induces body composition changes in mice. *Lipids.* 1999; 34(3):235-41.
- Atkinson R. Conjugated linoleic acid for altering body composition and treating obesity. In: Yuraweez M, Mossoba M, Kramer J, Pariza M, Nelson G, editors. Advances in conjugated linoleic acid research. Champaign, IL: AOCS Press; 1999. P.353-438.
- Zambell KL, Keim NL, Van Loan MD, Gale B, Benito P, Kelley DS, et al. Conjugated linoleic acid supplementation in humans: Effects on body composition and energy expenditure. *Lipids.* 2000; 35(7):777-82.
- Blankson H, Stakkestad JA, Fagertun H, Thom E, Wadstein J, Gudmundsen O. Conjugated linoleic

- acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. *J Nutr.* 2000; 130(12):2943-8.
19. Riserus U, Berglund L, Vessby B. Conjugated linoleic acid (CLA) reduced abdominal adipose tissue in obese middle-aged men with signs of the metabolic syndrome: a randomised controlled trial. *Int J Obes.* 2001; 25(8):1129-35.
 20. Kamphuis MM, Lejeune MP, Saris WH, Westerterp-Plantenga MS. The effect of conjugated linoleic acid supplementation after weight loss on body weight regain, body composition, and resting metabolic rate in overweight subjects. *Int J Obes.* 2003; 27(7):840-7.
 21. Park Y, Pariza MW. Lipoxygenase inhibitors inhibit heparin-releasable lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 adipocytes and enhance body fat reduction in mice by conjugated linoleic acid. *Biochim Biophys Acta.* 2001; 1534(1):27-33.
 22. Bjorntrop P. Visceral obesity: a "civilization syndrome". *Obes Res.* 1993; 1(3):206-22.
 23. Ip M, Masso-Welch P, Shoemaker S, Shea-Eaton W. Conjugated linoleic acid inhibits proliferation and induces apoptosis of normal rat mammary epithelial cells in primary culture. *Exp Cell Res.* 1999; 250(1):22-34.
 24. Brodie A, Manning V, Ferguson K, Jewell D, Hu C. Conjugated linoleic acid inhibits differentiation of pre- and post-confluent 3T3-L1 preadipocytes but inhibits cell proliferation only in pre-confluent cells. *J Nutr.* 1999; 129(3):602-6.
 25. Satory D, Smith S. Conjugated linoleic acid inhibits proliferation but stimulates lipid filling of murine 3T3-L1 preadipocytes. *J Nutr.* 1999; 129(1):92-7.
 26. Miner JL, Cederberg CA, Nielsen MK, Chen X, Baile CA. Conjugated Linoleic Acid (CLA), Body Fat, and Apoptosis. *Obes Res.* 2001; 9(2):129-34.
 27. Portocarrero C, Bauman D, Barbano D, Zierath J, Houseknecht K. Regulation of UCP1 and UCP2 gene expression by dietary conjugated linoleic acid (CLA) in Zucker diabetic fatty (ZDF) rats. In: American Diabetes Association (ADA) annual meeting; 1999 June 17-24; San Diego; 1999. (Abstract – 0021).
 28. Ryder JW, Portocarrero CP, Song XM, Cui L, Yu M, Combatsiaris T, et al. Isomer-Specific Antidiabetic Properties of Conjugated Linoleic Acid: Improved Glucose Tolerance, Skeletal Muscle Insulin Action, and UCP-2 Gene Expression. *Diabetes.* 2001; 50(5):1149-57.
 29. Rothwell N. Thermogenesis: where are we and where are we going? Report of a workshop held in London 21st April 2001, convened by Professor Mike Stock. *Int J Obes.* 2001; 25(9):1272-4.
 30. Kawada T. Lipid metabolism related nuclear receptor: the structure, function, expression and classification of peroxisome proliferation-activated receptor (PPAR). *Nippon Rinsho.* 1998; 56(7):1722-8.
 31. Moya-Camarena SY, Vanden Heuvel JP, Blanchard SG, Leesnitzer LA, Belury MA. Conjugated linoleic acid is a potent naturally occurring ligand and activator of PPAR alpha. *J Lipid Res.* 1999; 40(8):1426-33.
 32. Adams M, Montague CT, Prins JB, Holder JC, Smith As, Sanders L, et al. Activators of peroxisome proliferator-activated receptor gamma have depot-specific effects on human preadipocyte differentiation. *J Clin Invest.* 1997; 100(12):3149-53.
 33. Camirand A, Marie V, Rabelo R, Silva J. Thiazolidinediones stimulate uncoupling protein-2 expression in cell lines representing white and brown adipose tissues and skeletal muscle. *Endocrinology.* 1998; 139(1):428-31.
 34. Riserus U, Smedman A, Basu S, Vessby B. Conjugated Linoleic Acid (CLA) and Body Weight Regulation in Humans. *Lipids.* 2003; 38(2):133-37.
 35. Smedman A, Vessby B. Conjugated linoleic acid supplementation in humans-metabolic effects. *Lipids.* 2001; 36(8):773-81.
 36. Choi Y, Park Y, Pariza M, Ntambi J. Regulation of stearoyl-CoA desaturase activity by the trans-10,cis-12 isomer of conjugated linoleic acid in HepG2 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 284(3):689-93.

Recebido para publicação em 24 de setembro de 2003 e aceito em 15 de março de 2004.